

2005—2015 年全国肝癌发病趋势分析

陈悦¹, 徐杰茹¹, 杨钟泽¹, 周维¹, 杨青廷², 熊文婧³, 让蔚清¹

1. 南华大学公共卫生学院, 湖南 衡阳 421001; 2. 娄底市疾病预防控制中心, 湖南 娄底 417000;
3. 衡阳市中医医院, 湖南 衡阳 421001

摘要: 目的 通过分析《中国肿瘤登记年报》中肝癌发病的变化趋势, 为有效开展肝癌防治工作提供科学参考依据。

方法 整理 2005—2015 年肝癌发病数据, 运用 Joinpoint 软件进行回归模型分析我国肝癌发病率变化趋势, 利用 R 软件进行负二项回归模型分析肝癌在人群水平上发病的危险因素。 **结果** 2005—2015 年我国肝癌标化发病率基本表现为农村高于城市, 男性高于女性。肝癌标化发病率总体呈下降趋势 ($AAPC = -0.818, P < 0.05$); 城乡男性肝癌年龄别发病率大多在 30~ 岁年龄组呈快速上升趋势, 农村和城市女性年龄别发病率分别在 45~ 和 50~ 岁年龄组, 随时间增长呈快速上升趋势。城市人群的发病风险是农村人群的 1.198 倍 ($95\% CI: 1.041 \sim 1.379, P < 0.05$), 男性是女性的 3.715 倍 ($95\% CI: 3.228 \sim 4.275, P < 0.001$), 每增加 5 岁, 肝癌的发病风险平均增大 8.0% ($OR = 1.080, 95\% CI: 1.077 \sim 1.083, P < 0.001$)。 **结论** 2005—2015 年我国肝癌发病情况总体呈下降趋势, 但存在城乡、性别及年龄差异, 需要制定更加有效完善的预防措施, 从而达到预防肝癌的最优效果。

关键词: 肝癌; 发病率; Joinpoint; 危险因素; 负二项回归

中图分类号: R735.7 文献标识码: A 文章编号: 1006-3110(2021)10-1180-05 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2021.10.007

Incidence tendency of hepatocellular carcinoma in China, 2005–2015

CHEN Yue¹, XU Jie-ru¹, YANG Zhong-ze¹, ZHOU Wei¹, YANG Qin-ting², XIONG Wen-jing³, RANG Wei-qing¹

1. School of Public Health, University of South China, Hengyan, Hunan 421001, China;

2. Loudi Municipal Center for Disease Control and Prevention, Loudi, Hunan 417000, China;

3. Hengyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hengyan, Hunan 421001, China

Corresponding author: RANG Wei-qing, E-mail: nhurwq@126.com

Abstract: Objective To analyze the changing trend of liver cancer incidence in the Annual Report on Cancer Registration in China so as to provides a scientific reference basis for effective development of liver cancer prevention and treatment. **Methods**

The data about the incidence of liver cancer from 2005 to 2015 were sorted. A Joinpoint regression model was used to analyze the changing trend in the incidence rate of liver cancer in China, and the software R was used to perform negative binomial regression model analysis on the risk factors of liver cancer at the population level. **Results** The standardized incidence rate of liver cancer in China from 2005 to 2015 was basically higher in rural areas than in urban areas as well as higher in males than in females. The standardized incidence rate of liver cancer showed an overall downward trend ($AAPC = -0.818, P < 0.05$). The age-specific incidence rate of liver cancer in urban and rural males aged 30 years showed a rapid increasing trend, and the age-specific incidence rates in rural and urban females aged 45- and 50- years both showed a rapid upward trend over time. The risk of the disease in urban population was 1.198 times that of rural population ($95\% CI: 1.041 \sim 1.379, P < 0.05$), and the risk in males were 3.715 times that of females ($95\% CI: 3.228 \sim 4.275, P < 0.001$). The risk of liver cancer increased by an average of 8.0% for every additional 5 years of age ($OR = 1.080, 95\% CI: 1.077 \sim 1.083, P < 0.001$). **Conclusion** From 2005 to 2015, the incidence of liver cancer in China showed an overall downward trend, but there were differences in urban and rural areas, genders and ages. More effective and complete preventive measures need to be formulated to achieve the optimal effect of liver cancer prevention.

Keywords: liver cancer; incidence rate; Joinpoint; risk factor; negative binomial regression

原发性肝癌是人类面临的重要公共卫生问题之

基金项目: 国家自然科学基金项目(81673107)

作者简介: 陈悦(1997-), 女, 湖南省郴州市人, 在读硕士研究生, 研究方向: 流行病与卫生统计学。

通信简介: 让蔚清, E-mail: nhurwq@126.com。

一。全球癌症数据显示, 2018 年全世界新增肝癌患者 84.1 万例, 约占所有癌症发病的 4.7%, 成为全球第六大常见癌症^[1]。我国癌症中心发布的数据显示, 2015 年全国共新发恶性肿瘤 392.9 万例, 其中肝癌为 37.0 万例, 位列我国恶性肿瘤总体发病顺位的第

4 位^[2],是导致我国国民健康损失最主要的恶性肿瘤之一。肝细胞癌是最为常见的肝癌组织学类型,约占所有类型的 75%~85%^[3],现阶段肝癌发病人数多、治疗费用昂贵、早期筛查效果不理想且外科术后治疗复发率高^[4],原发性肝癌也因此成为造成全球疾病负担的主要恶性肿瘤之一^[5]。自身行为方式、家庭遗传因素、分子生物学因素等均可导致肝癌的发生。针对病因采取预防措施是最廉价、最有效的健康策略。做好肝癌的预防工作,对于保护人民健康至关重要。

本研究通过对 2005—2015 年中国肿瘤登记年报中报告的肝癌发病情况,进行城乡、性别、年龄别变化趋势分析以及归纳中国 2005—2015 年肝癌人口水平上的发病危险因素,为开展肝癌有效防治、控制肝癌流行提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源及质量控制 分析数据来源于 2005—2015 年《中国肿瘤登记年报》中收集登记的肝癌数据信息(ICD-10 编码为 C22)^[6]。为保证数据质量,依据《中国肿瘤登记工作指导手册》及国际癌症登记协会(International Association for Cancer Registries, IACR)在肿瘤登记过程中的相关要求,严格把控数据质量,核实上报的数据并作出评价。各项参考指标的设定是参考《五大洲癌症发病率》^[7]指标要求并结合我国实际情况而设定,具有一定的代表性和可及性。具体评价指标包括病理学诊断比例(percentage of morphological verification, MV%)、只有死亡医学证明书比例(percentage of death certificate only, DCO%)、死亡/发病比(mortality incidence rate ratio, M/I)等^[8]。

1.2 统计学分析

1.2.1 发病变化趋势分析 通过 Excel 电子表格整理中国 2005—2015 年肝癌发病数据,根据性别(男性与女性)、城乡(城市与农村)以及年龄组(0~岁, 5~岁, 10~岁, …… , 85~岁)进行分层,选用我国 2000 年第 5 次人口普查数据作为标准人口,分析指标包括标化发病率、年龄别发病率。Joinpoint Regression Program 由美国癌症研究中心(National Cancer Institute, NCI)开发并推广使用。Joinpoint 回归模型通过蒙特卡洛置换检验方法寻找具有统计学意义($P<0.05$)的转折点,其结果趋势图常用于分析各种肿瘤的长期趋势^[9]。

本研究运用 Joinpoint Regression Software(4.5.0.1)计算年度变化百分比(annual percent change, APC)和平均年度变化百分比(average annual percent change,

AAPC),分析肝癌发病率在 2005—2015 年的变化趋势及转折情况,以此评价肝癌的发病变化趋势。APC>0 和 APC<0 分别代表发病率随年岁变化呈现上升或下降趋势^[10]。图形最大连接点数的取值取决于数据点的数量,当数据点数量不足以出现连接点时,APC = AAPC,表明数据呈现单调上升或下降趋势。 $P<0.05$ 视为连接点两侧变化趋势具有统计学意义。

1.2.2 危险因素回归分析 负二项回归分析与 Poisson 回归分析均属于广义线性模型的范畴,二者均可用于分析单位时间、面积及空间内某罕见事件发生的影响因素。Poisson 回归要求数据均数等于方差,当数据资料的方差远大于平均值时,表明存在过度离散现象,可采用负二项回归模型来校正过度离散^[11-12]。可使用 Lagrange 乘子统计法检验数据是否存在过度离散^[13]。负二项回归分析的一阶数理模型为:

$$\log(Y) = \beta_0 + \beta_1 X_{i1} + \beta_2 X_{i2} + \dots + \beta_m X_{im}$$

本研究中, Y 为因变量,表示观察单位的发病率观测值, X_i 为自变量,表示纳入的因素,其中 X_1 为性别(男性/女性), X_2 为城乡(城市/农村), X_3 为年龄(0~岁, 5~岁, 10~岁, 15~岁, 20~岁, 25~岁, …… 85~岁, 共 18 组);回归系数 β_m 表示当其他因素不变时,自变量改变一个单位时因变量的变化量。风险比值比 OR 及其 95% 置信区间(95% CI)的计算方法为: $OR_m = \exp(\beta_m)$, $OR_{95\% CI} = \exp(b_m \pm Z_{\alpha/2}/S_{bm})$, b_m 为参数估计值, z 为标准正态量, S_{bm} 为参数估计值的标准误。

2 结果

2.1 2005—2015 年全国肝癌城乡及性别标化发病情况 Joinpoint 回归分析结果显示:2005—2015 年我国肝癌标化发病率总体呈下降趋势(AAPC = -0.818, $P<0.05$),肝癌标化发病率基本表现为农村高于城市,男性高于女性。城乡之间结果显示:2005—2015 年农村历年肝癌标化发病率均高于城市,但随着时间增加差距不断缩小。2005—2012 年全国、2005—2010 年城市肝癌标化发病率变化趋势差异无统计学意义($P>0.05$)。2012—2015 年全国肝癌标化发病率呈下降趋势,平均每年下降 2.746% ($P<0.05$)。2010—2015 年城市肝癌标化发病率呈下降趋势,平均每年下降 1.666% ($P<0.05$)。2005—2015 年农村肝癌标化率呈快速下降趋势,平均每年下降 4.284% ($P<0.05$)。

2005—2015 年历年肝癌标化发病率男性均高于女性。2005—2012 年男性、2005—2010 年女性肝癌标化发病率变化趋势差异无统计学意义($P>0.05$)。

2012—2015 年男性、2010—2015 年女性肝癌标化发病率均呈下降趋势,其中男性平均每年下降 2.881%

($P<0.05$),女性平均每年下降 1.709% ($P<0.05$),见图 1、图 2 和表 1。

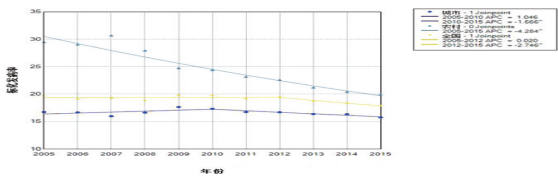


图 1 2005—2015 年中国城市与农村肝癌标化发病率

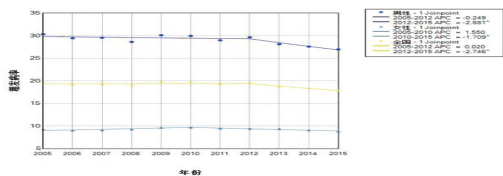


图 2 2005—2015 年中国男性与女性肝癌标化发病率

表 1 2005—2015 年中国肝癌标化发病率的 APC 和 AAPC (%)

地区	年份	年度变化			平均年度变化		
		APC(95%CI)值	t 值	P 值	APC(95%CI)值	t 值	P 值
全国	2005—2012	0.020(-0.886~0.934)	0.053	0.959	-0.818 ^a (-1.497~-0.134)	-2.343	0.019
	2012—2015	-2.746 ^a (-4.590~-0.865)	-3.557	0.012			
城市	2005—2010	1.046(-1.120~3.259)	1.175	0.284	-0.319(-1.343~0.715)	-0.607	0.544
	2010—2015	-1.666 ^a (-3.029~-0.283)	-2.944	0.026			
农村	2005—2015	-4.284 ^a (-4.888~-3.675)	-15.626	0.000	-4.284 ^a (-4.888~-3.675)	-15.626	0.000
男性	2005—2012	-0.249(-1.147~0.657)	-0.676	0.524	-1.046 ^a (-1.721~-0.366)	-3.011	0.003
	2012—2015	-2.881 ^a (-4.722~-1.004)	-3.737	0.010			
女性	2005—2010	1.550(-0.160~3.290)	2.216	0.069	-0.093(-0.865~0.686)	-0.234	0.815
	2010—2015	-1.709 ^a (-2.622~-0.788)	-4.521	0.004			

注:a 表示差异有统计学意义。

2.2 2005—2015 年全国肝癌年龄别发病率趋势
Joinpoint 回归分析结果显示:2005—2015 年我国城市男性和女性均有一个有统计学意义的转折点,城市男性在 30~ 岁年龄组,城市女性在 50~ 岁年龄组;农村男性有两个有统计学意义的转折点,首个转折点在 30~ 岁年龄组,第二个转折点在 75~ 岁年龄组;农村女性有两个有统计学意义的转折点,首个转折点在 45~ 岁年龄组,第二个转折点在 75~ 岁年龄组;城市和农村男性年龄别发病率均在 30 岁以后开始随着年龄的增长呈现出快速增长的趋势($P<0.001$);75 岁以后,农村男性年龄别发病率呈现出下降趋势($P=0.184$);城市女性年龄别发病率在 50~ 岁年龄组呈上升趋势($P<0.001$);农村女性年龄别发病率在 45~ 岁年龄组随时间增长呈快速上升趋势($P<0.001$),到 75~ 岁,发病率增长幅度有所减缓($P=0.108$),见图 3。

矫正过离散。负二项回归分析结果显示:年龄、性别、城乡均为肝癌发病的独立危险因素,肝癌发病的相对风险,在同时期同年龄中,城市人群的发病风险是农村人群的 1.198 倍(95%CI:1.041~1.379, $P<0.05$),男性是女性的 3.715 倍(95%CI:3.228~4.275, $P<0.001$),每增加 5 岁,肝癌的发病风险平均增大 8.0% ($OR=1.080$,95%CI:1.077~1.083, $P<0.001$),见表 2。

表 2 中国 2005—2015 年肝癌发病危险因素回归分析结果

因素	参数估计值(95%CI)	OR(95%CI)	P 值
城乡	0.181(0.040~0.321)	1.198(1.041~1.379)	<0.05
性别	1.312(1.172~1.453)	3.715(3.228~4.275)	<0.001
年龄	0.077(0.074~0.080)	1.080(1.077~1.083)	<0.001

3 讨论

本研究结果提示:2005—2015 年我国肝癌标化发病率总体呈下降趋势,肝癌标化发病率基本表现为农村高于城市,男性高于女性。导致我国肝癌标化发病率总体呈下降趋势的原因可能是:①在经过调查研究,确定了黄曲霉毒素和饮水污染是肝癌发病重要的危险因素后,在肝癌高发地区采取“管水、管粮”的一级预防措施,取得了良好的效果^[14];②基于乙型肝炎病毒与肝癌的发生发展密切相关^[15-17],国务院于 2005 年发布《疫苗流通和预防接种管理条例》将乙肝疫苗完全实施免费接种^[18-19],提高了乙肝疫苗的接种率,使得人群对肝炎病毒的易感性有所降低。Joinpoint 回归分析结果显示,2005—2015 年农村肝癌标化发病率始

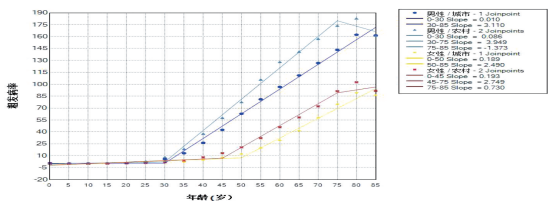


图 3 2005—2015 年全国肝癌年龄别发病率

2.3 危险因素回归分析 Poisson 回归分析过离散检验结果显示:Pearson χ^2 值、赤池信息准则(Akaike information criterion,AIC)值分别为:1 331.923、86 198, $P=0.000$ 。表示存在过离散,需用负二项回归模型来

终高于城市,这可能是由于农村地区人口基数大,老龄化程度高,加之早年间农村地区 HBV 感染、农药滥用、食品污染以及饮水污染等问题没有引起重视原因所致^[20];回归分析结果还显示,2005—2015 年农村肝癌标化率呈快速下降趋势,下降幅度高于城市,且随着时间推移城乡差距不断缩小,一方面原因可能是我国居民城镇化比例提高,另一方面可能是近年来我国在农村开展的疫苗接种、填沟塘、开深井、食物防霉、提倡饮用自来水等综合性的防控措施起到了良好效果^[21-23];危险因素回归分析结果显示,城市人群的发病风险高于农村地区,这可能是因为随着经济的发展、城市化进程的加快,出现了与癌症相关的不健康生活方式和生活饮食习惯^[24-25],加之当今社会竞争激烈,城市生活负担过重等原因使城市人群精神长期处于高度紧张状态,加大了肝癌的发生风险。以上现象也提示,未来城市地区肝癌发病率有超农村的可能,需要在继续加强农村地区肝癌防控工作的基础上,重视城市地区的肝癌预防工作,因地因时有针对性的制定肝癌预防措施,从而更好降低肝癌发生率。还有最新研究资料表明^[5],肝癌发病率在我国呈现出“东部—中部—西部”的推进现象,这提示需注意我国人口老龄化区域的推进方式、不同地区经济发展水平、教育及医疗卫生资源对肝癌发生的重要影响^[26]。2005—2015 年肝癌标化发病率男性始终高于女性,且危险因素回归分析结果提示,男性患肝癌的风险是女性的 3.715 倍,出现性别差异的原因可能是男性较于女性而言暴露危险因素机会大、乙型和丙型肝炎病毒感染率高,而病毒、肥胖以及不健康的生活方式均与肝癌的发生呈正相关^[27-28]。研究表明,男性激素与乙型肝炎病毒之间存在交互作用,女性体内的雌性激素对人体肝脏具有保护作用,这些因素在肝癌发病中可能也有重要影响^[29-30]。

本研究结果发现:肝癌发病率水平随着年龄的增加而不断上升,30 岁以前,肝癌的发病率水平较低,30~75 岁年龄组人群的肝癌发病率随着年龄的增加呈现出快速增长的趋势,肝癌总体发病率在 80 岁年龄组达到顶峰,这与陈万青等^[14]、曾红梅等^[31]学者研究结果相似。年轻组肝癌发病率较低的原因可能与乙肝疫苗得到推行使用已近 20 年,提升了其对肝功能的保护率^[32],从而加大对青年人群的保护作用有关。高年龄组人群肝癌发病率较高的原因可能是年龄越大,暴露于危险因素时间越长,导致在一定程度上对组织器官生理机能的影响越大;还有,大多老年人患有如糖尿病等慢性病,这也会加大肝癌的发病风险^[33]。危险因素回归分析结果显示,每增加 5 岁,肝癌的发病风险平均

增大 8.0%,这提示需要针对发病高峰年龄阶段人群(尤其是老年人)制定更加有效完善的预防措施,从而更好防治肝癌。

综上所述,未来肝癌仍是我国重点防控的恶性肿瘤之一,在肝癌防治工作中需要根据地区、性别、年龄等差异性有针对性制定公共卫生策略。在加强一级预防的基础上,落实对新生儿及易感人群的乙肝疫苗接种;在肝癌高发地区积极开展二级预防,加大肝癌筛查力度,加强对特殊人群及高危人群的监管,做到早发现、早诊断、早治疗,从而达到预防肝癌的最优效果。

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 孙可欣, 郑荣寿, 张思维, 等. 2015 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2019, 28(1): 1-11.
- [3] Thun MJ, Linet MS, Cerhan JR, et al. Cancer epidemiology and prevention: 4th ed[M]. New York: Oxford University Press, 2018: 579-592.
- [4] Zeng H, Zheng R, Guo Y, et al. Cancer survival in China, 2003-2005: a population-based study[J]. Int J Cancer, 2015, 136(8): 1921-1930.
- [5] 冉建朝, 王乐, 张玥, 等. 中国人群肝癌所致 DALYs 疾病负担: 1990—2016 年长期分析及预测[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(5): 401-409.
- [6] He J, Chen W. China cancer registry annual report 2018[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2019: 85-89.
- [7] Bray F, Colombet M, Mery L, et al. Cancer incidence in five continents, Vol. XI (electronic version). Lyon: International Agency for Research on Cancer [R/OL]. (2017-10-01) [2020-10-29]. <http://ci5.iarc.fr>.
- [8] 何明艳, 朱碧琪, 钟媛, 等. 2005—2013 年中国女性乳腺癌发病及死亡趋势分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2019, 23(1): 10-14.
- [9] Henley SJ, Ward EM, Scott S, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part 1: national cancer statistics[J]. Cancer, 2020, 126(10): 2225-2249.
- [10] 周薇, 张志将, 王丽君, 等. 中国子宫颈癌 1987—2014 年死亡趋势的 Joinpoint 回归分析[J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(8): 634-640.
- [11] Chen JG, Zhu J, Zhang YH, et al. Cancer survival in Qidong between 1972 and 2011: a population-based analysis[J]. Mol Clin Oncol, 2017, 6(6): 944-954.
- [12] 胡良平. 过离散计数资料负二项分布模型回归分析[J]. 四川精神卫生, 2018, 31(5): 399-404.
- [13] 刘晓雪, 宇传华, 周薇, 等. 中国近 30 年间结直肠癌死亡趋势分析[J]. 中国癌症杂志, 2018, 28(3): 177-183.
- [14] 陈万青, 崔富强, 樊春笋, 等. 中国肝癌一级预防专家共识(2018)[J]. 中国肿瘤, 2018, 27(9): 660-669.
- [15] 陈曦阳光, 吴君. 乙型肝炎肝硬化并发原发性肝癌相关危险因素 Meta 分析[J]. 肝脏, 2019, 24(4): 398-404.
- [16] 王超, 林松斌, 许天奖, 等. 乙肝病毒基因型与原发性肝癌关系研究[J]. 中外医学研究, 2019, 17(8): 3-5.
- [17] 贺宇彤. 强化乙肝疫苗接种助力肝癌一级预防[N]. 健康报, 2020-07-31(7).
- [18] 国务院. 关于修改《疫苗流通和预防接种管理条例》的决定[Z]. 2016-04-25.
- [19] Zuo TT, Zheng RS, Zhang SW, et al. Incidence and mortality of liver cancer in China in 2011[J]. Chin J Cancer, 2015, 34(3): 508-513.
- [20] 高力群, 张飞燕, 马雨佳. 中国城市和农村肝癌死亡规律研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(38): 235-237.
- [21] 张思维, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 1989—2008 年中国肝癌发病性别、地区及年龄变化分析[J]. 中华预防医学杂志, 2014, 48(5): 355-360.